

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° d publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 552 666

②1 N° d'enr gistement national :

84 14761

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 9/52; C 07 C 143/68; C 07 F 9/09.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 26 septembre 1984.

③0 Priorité : JP, 29 septembre 1983, n° 181628/1983.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 14 du 5 avril 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : KAO CORPORATION, société de droit  
japonais. — JP.

⑦2 Inventeur(s) : Hiromichi Takahashi et Kaoru Tsujii.

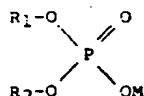
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Malémont.

⑤4 Compositions vésiculaires à base de sel de phosphate et d'agent tensio-actif.

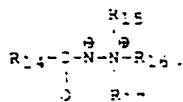
⑤7 Compositions vésiculaires comprenant les constituants  
suivants A et B :

A un sel de phosphate de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont respectivement des radicaux hydro-  
carbonés ayant de 6 à 24 atomes de carbone et M est par  
exemple un atome de métal alcalin;

B un ou plusieurs agents tensio-actifs ayant par exemple  
une formule du type R<sub>3</sub>COOM, R<sub>3</sub>O(AO)<sub>n</sub>H, et :



Le rapport pondéral des ingrédients A et B se situe dans  
l'intervalle de 100:1 à 100:100.

Les constituants B servent à stabiliser les vésicules, et les  
compositions selon l'invention peuvent former des vésicules  
stables sur une longue période.

FR 2 552 666 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

5            Cette invention concerne des compositions vésicu-  
laires, et plus particulièrement des compositions vésiculaires  
qui sont capables de former des vésicules stables sur une  
longue durée.

10           Il est bien connu que les phospholipides, en  
particulier la lécithine, qui sont des constituants importants  
de la "biomembrane", forment dans l'eau des vésicules creuses  
à double couche appelées liposome. Ce liposome est une sphère  
creuse à double couche de lipides et peut contenir diverses  
substances chimiques dans sa partie creuse, et présente ainsi  
15           une ressemblance étroite avec les globules rouges en ce qui  
concerne la structure. En ce sens, le liposome a été étudié  
comme modèle de globules rouges ou comme modèle cellulaire et  
joue un rôle important dans l'étude de la biomembrane.

20           Au cours des dernières années, l'attention s'est  
portée sur le liposome en tant que porteur de médicaments in  
vivo. Plus particulièrement, le liposome, qui est capable de  
contenir diverses substances chimiques dans sa partie creuse,  
peut être considéré comme une sorte de capsule. Il a été  
rapporté que, lorsque l'on dose un médicament après l'avoir  
25           inclus dans le liposome, le métabolisme in vivo du médicament  
est supprimé et le médicament est retenu dans le corps vivant  
sur une longue durée en conservant son efficacité thérapeuti-  
que (voir, par exemple, FEBS Letters, Vol. 36, n°3, page 292,  
1973), que les effets secondaires du médicament, l'allergie  
30           par exemple, sont supprimés (voir, par exemple, FEBS Letters,  
vol. 45, n°1, page 71, 1974), et que la répartition du  
médicament dans les divers organes changent (voir, par exemple,  
Eur. J. Biochem. Vol. 47, page 179, 1974).

35           Comme indiqué ci-dessus, le liposome fait preuve de  
bonnes propriétés en tant que porteur de médicaments in vivo,  
et notamment sa propriété de modifier la répartition du  
médicament dans les organes donne la possibilité de faire agir  
sélectivement un médicament sur les organes atteints, attirant

l'attention sur ce que l'on appelle l'"effet-cible" avec le liposome. Par exemple, la plupart des médicaments anti-  
5   cancéreux entraînent des effets secondaires parce qu'ils agissent non seulement sur les cellules cancéreuses, mais aussi sur les cellules normales saines. S'il est possible de faire agir sélectivement un médicament anti-cancéreux sur les  
10   cellules cancéreuses en l'administrant après l'avoir incorporé au liposome, ce mode d'administration est considéré comme très utile. Dans la pratique, quelques tentatives ont donné de bons résultats (voir, par exemple, Collection of Summaries of Lectures to the Meeting of the Japanese Cancer Society, page 8, (1976)).

15           D'autre part, un matériau conducteur convenable, tel qu'une alkylamine, est incorporé dans la partie à double couche en même temps que l'on place une substance photo-réductrice, telle que les ions cuivriques, dans le liquide interne du liposome, et une substance photo-oxydante, telle  
20   que l'acide ascorbique, dans le liquide externe du liposome. Ensuite, en irradiant ce liposome avec de la lumière, il devient possible de concentrer un type spécifique d'ions du liquide externe dans le liquide interne, suivant la propriété du matériau conducteur qui est incorporé dans la membrane à double couche.

25   Par exemple, il est possible de recueillir, comme ressources, des types spécifiques d'ions élémentaires à partir de l'eau de mer.

Comme indiqué ci-dessus, le liposome donne naissance à une technique nouvelle et faisant date, dans l'administration  
30   de médicaments, par exemple. Cependant, comme les phospholipides qui sont capables de former le liposome sont des substances dérivées des corps vivants, il existe de grandes limites à leurs structures chimiques, si bien qu'il y a des inconvénients tels que la difficulté de leur conférer diverses fonctions et leur  
35   stabilité chimique relativement médiocre.

Afin d'éliminer de telles limites du liposome des phospholipides, des études ont récemment été faites pour former des vésicules du type liposome à partir d'agents tensio-actifs

synthétiques. Il a été confirmé jusqu'à présent que plusieurs types de surfactifs ont la propriété de former des vésicules.

5 Ces vésicules d'agents tensio-actifs présentent la structure vésiculaire creuse à double couche semblable à celle du liposome et peuvent donc être applicables comme porteurs de médicaments, comme indiqué précédemment.

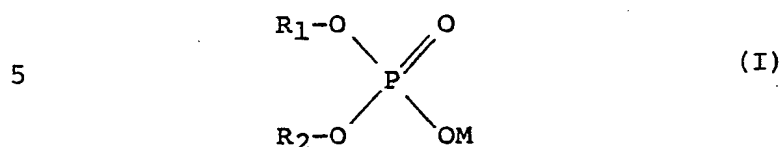
10 Cependant, les vésicules connues d'agents tensio-actifs sont toutes préparées par dispersion des agents tensio-actifs dans l'eau et irradiation de la dispersion, avec des ondes ultrasoniques par exemple. Comme la structure vésiculaire résultante est instable, les vésicules ne peuvent se conserver sur une longue durée. Plus particulièrement, dans le cas où  
15 les dialkyl phosphates utilisés dans la présente invention sont utilisés pour obtenir des vésicules selon le procédé connu décrit ci-dessus, la structure vésiculaire se désagrège en quelques jours, la solution de vésicules devenant trouble ou se gélifiant.

20 Pour l'utilisation des vésicules d'agents tensio-actifs comme porteurs de médicaments ou pour d'autres applications, il serait essentiel d'améliorer la stabilité, aussi existe-t-il une forte demande de mise au point de techniques permettant de les améliorer.

25 Compte tenu des circonstances précédentes, les auteurs de la présente invention ont procédé à des études intensives pour obtenir des vésicules stables sur une longue durée, et, à la suite de ces études, ils ont découvert que les vésicules obtenues à partir d'une composition d'un type  
30 spécifique d'ester d'acide phosphorique ayant la propriété de former des vésicules, d'un type d'agent tensio-actif et d'eau, étaient stables sur une longue durée. La présente invention est réalisée sur la base de cette découverte.

35 En conséquence, un objectif de cette invention est de fournir une composition vésiculaire qui comprend les deux ingrédients suivants (A) et (B), le rapport pondéral des ingrédients (A) et (B) se situant dans l'intervalle de 100:1 à 100:100.

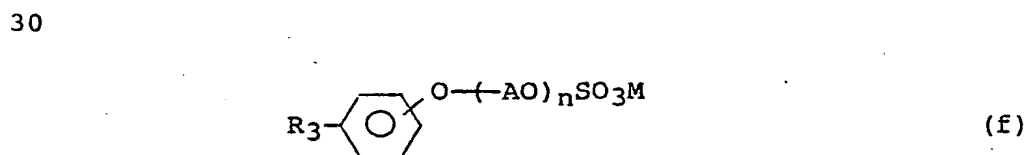
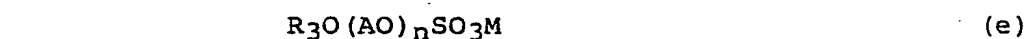
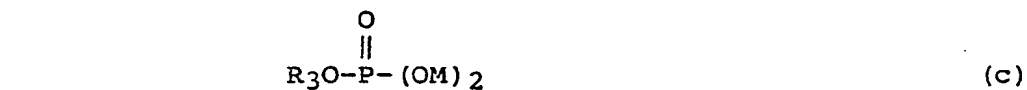
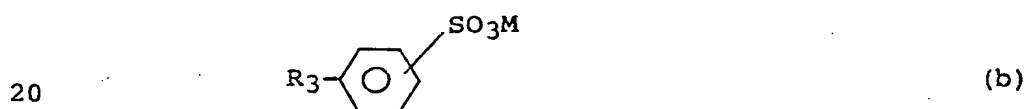
(A) Un sel de phosphate de formule générale (I)



dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont des radicaux hydrocarbonés ayant de 6 à 24 atomes de carbone, et

10 M est un métal alcalin, un alcanolammonium, un hydroxyde de tétraalkylammonium, la lysine, l'alginine, l'histidine ou la morpholine,

(B) un ou plusieurs agents tensio-actifs choisis dans le groupe comprenant les composés de formules (a) à (w),

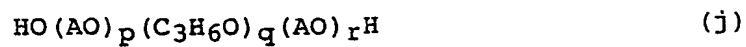




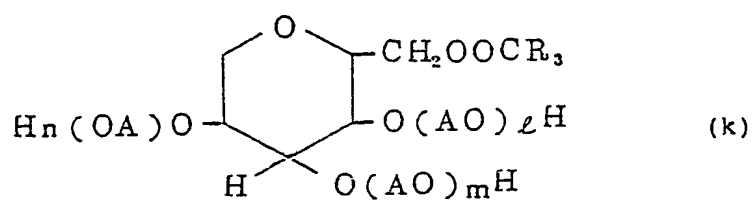
5



10



15



20



25



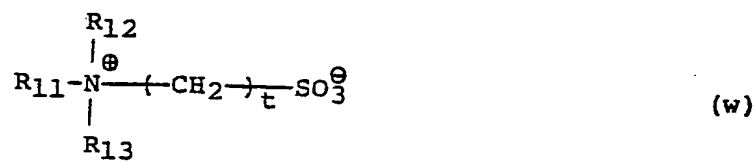
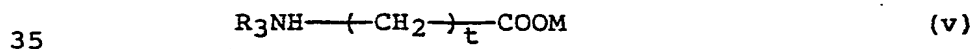
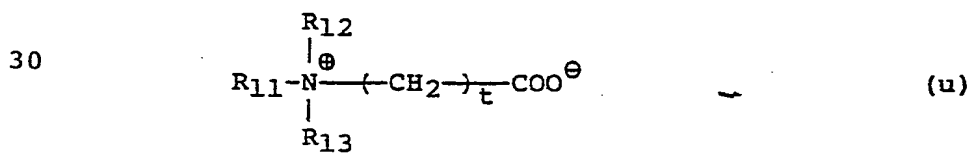
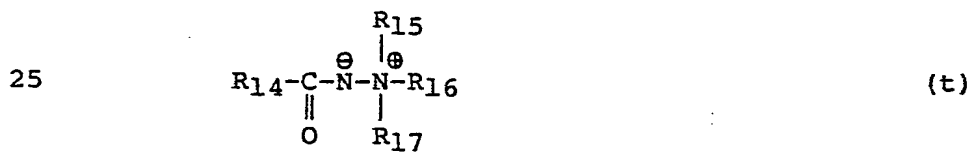
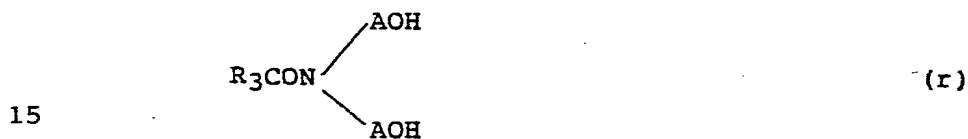
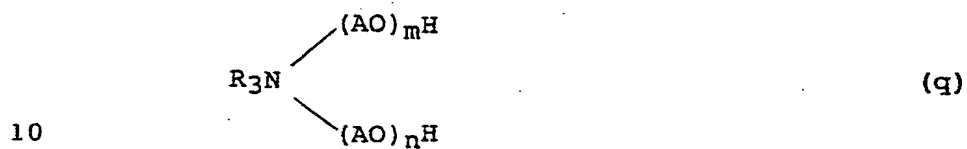
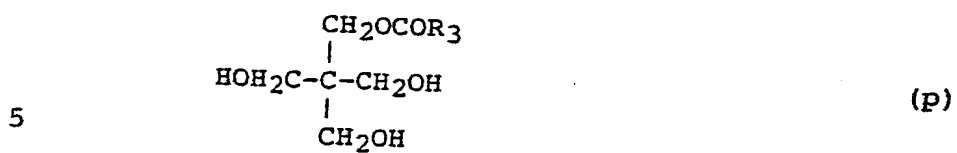
30



35



- 6 -



dans lesquelles

5  $R_3$  est un radical hydrocarboné ayant de 6 à 36  
atomes de carbone,

$R_4$  et  $R_5$  sont des radicaux hydrocarbonés ayant de  
5 à 23 atomes de carbone,

10  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont des atomes d'hydrogène ou des  
radicaux acyle ayant de 6 à 24 atomes de carbone, à condition  
que, si  $R_7$  et  $R_8$  sont tous deux contenus dans une même molé-  
cule, au moins l'un des deux est un atome d'hydrogène,

$R_9$  et  $R_{10}$  sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux  
hydrocarbonés ayant de 6 à 24 atomes de carbone, au moins l'un  
des deux étant l'hydrogène,

15  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  et  $R_{13}$  sont des radicaux hydrocarbonés  
ayant de 1 à 24 atomes de carbone,

$R_{14}$  est un radical hydrocarboné ayant de 9 à 23  
atomes de carbone,

20  $R_{15}$  est un radical hydrocarboné ou hydroxyhydrocar-  
boné ayant de 1 à 24 atomes de carbone,

$R_{16}$  et  $R_{17}$  sont des radicaux hydrocarbonés ou  
hydroxyhydrocarbonés ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou  
bien des radicaux benzyle,

25 A est un radical alkylène ayant de 2 à 4 atomes de  
carbone,

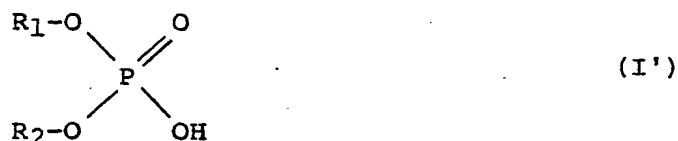
M a la même définition que ci-dessus,

l, m et n sont égaux à 0 ou sont des nombres entiers  
de 1 à 150,

30 p, q et r sont des nombres entiers de 1 à 150, et  
t est un nombre entier de 1 à 4.

On sait que le sel de phosphate (I), qui constitue  
l'ingrédient (A) forme des vésicules, comme rapporté, par  
exemple, dans J. Am. Chem. Soc., Vol. 101, page 2231 (1979).  
Cependant, on ne savait pas, avant que cela ait été découvert  
35 pour la première fois par les auteurs de la présente invention,  
que l'on pouvait maintenir la stabilité de ces vésicules sur  
une longue durée en incorporant l'ingrédient (B) à l'ingrédient  
(A).

On peut obtenir le sel de phosphate, constituant l'ingrédient (A) de la présente invention, en neutralisant un phosphate représenté par la formule (I')



dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  ont respectivement les mêmes définitions que ci-dessus, avec un composé basique. Les composés basiques utilisés pour la neutralisation comprennent de préférence les composés basiques contenant un métal alcalin tels que l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium et les composés similaires, des alcanolamines, des hydroxydes de tétraalkylammonium, la lysine, l'alginine, l'histidine et la morpholine. Parmi les alcanolamines, on utilise de préférence celles qui comportent des parties alcanol telles que le monoéthanol, le diéthanol, le triéthanol, le monopropanol, le dipropanol et le tripropanol. Parmi les hydroxydes de tétraalkylammonium, on préfère ceux qui possèdent des parties alkyle telles que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, butyle et pentyle. Des exemples du constituant (A) comprennent le sel de triéthanolamine du didécyl phosphate, le sel de triéthanolamine du didodécyl phosphate, le sel de triéthanolamine du dihexadécyl phosphate, le sel de triéthanolamine du dioléyl phosphate, le sel de sodium du dioctadécyl phosphate, le sel de monoéthanolamine du dioctadécyl phosphate, le sel de diéthanolamine du dioctadécyl phosphate, le sel de diisopropanolamine du dioctadécyl phosphate, le sel d'hydroxyde de tétraméthylammonium du dioctadécyl phosphate, le sel de lysine du dioctadécyl phosphate, le sel d'alginine du dioctadécyl phosphate, le sel de morpholine du dioctadécyl phosphate, et les sels de phosphate similaires. Les deux chaînes hydrophobes ( $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ) de ces sels de phosphate peuvent avoir des liaisons insaturées, mais ce sont de préférence des radicaux hydrocarbonés saturés.

Les agents tensio-actifs que l'on utilise comme

constituants (B) dans la mise en oeuvre de l'invention sont considérés comme ayant une action stabilisatrice des vésicules.

5 Les agents tensio-actifs qui sont énumérés dans les formules (a) à (g) sont des agents tensio-actifs anioniques, ceux des formules (h) à (s) sont des agents tensio-actifs non ioniques, et ceux qui correspondent aux formules (t) à (w) sont des agents tensio-actifs amphotères. Dans ces constituants (B),

10 l'oxyde d'alkylène additionné aux agents tensio-actifs non ioniques des formules (h) à (s) est de préférence l'oxyde d'éthylène.

Dans la composition vésiculaire selon l'invention, le rapport de mélange pondéral des constituants (A) et (B)

15 est important et doit se situer dans l'intervalle de 100:1 à 100:100. En dehors de cet intervalle, ou bien il ne se forme pas de vésicules, ou bien les vésicules formées sont instables.

Pour la préparation des compositions vésiculaires selon l'invention, on dissout les constituants (A) et (B) dans

20 des solvants capables de dissoudre les deux constituants, puis on agite pour obtenir une solution homogène, et on en élimine le solvant selon un mode opératoire connu quelconque.

Afin d'obtenir des vésicules à partir de la composition vésiculaire ainsi obtenue selon l'invention, il suffit

25 de mettre la composition vésiculaire en suspension dans de l'eau et de faire subir à la suspension une irradiation ultrasonique. En dehors de ce mode opératoire, on peut obtenir des solutions vésiculaires, par exemple, par un mode opératoire consistant à dissoudre la composition vésiculaire dans un

30 solvant soluble dans l'eau, tel que l'éthanol, et en injectant fortement cette solution aqueuse dans de l'eau, ou bien par un mode opératoire consistant à solubiliser la composition vésiculaire à l'aide d'agents tensio-actifs aqueux, et à former les vésicules en même temps que l'on élimine l'agent

35 tensio-actif par dialyse.

La solution de vésicules qui est préparée à partir de la composition vésiculaire de l'invention doit de préférence avoir une concentration de 1 à 50 % en poids (on reparlera par

la suite simplement de %), ou mieux de 5 à 30 %. Lorsque cette concentration dépasse 50 %, sa viscosité devient trop grande, ce qui peut être source de difficultés dans la préparation et l'utilisation des vésicules. Dans le cas où la concentration est inférieure à 1 %, on ne rencontre pas de difficulté dans la préparation ou dans l'utilisation, mais les coûts de transport et de conditionnement de la solution vésiculaire augmentent, ce qui la rend non économique.

Le procédé le plus fiable, actuellement connu dans la technique, permettant de confirmer la présence de vésicules dans la solution vésiculaire ainsi préparée, est une observation au microscope électronique à l'aide d'une technique de coloration négative. Cette technique de coloration négative est un procédé consistant à augmenter la densité électronique des parties hydrophiles des agents tensio-actifs capables de former des vésicules, au moyen d'acide phosphotungstique ou d'acide uranyle, et à colorer en noir ces parties hydrophiles. Dans la mise en oeuvre de l'invention, on a observé la formation des vésicules au microscope électronique. Les solutions vésiculaires contenant des vésicules sont transparentes et fluides. En revanche, la solution dans laquelle les composés utilisés ne forment pas de vésicules mais donnent une structure à plusieurs couches est gélifiée et opaque avec une fluidité très médiocre. En conséquence, dans l'essai de stabilité des vésicules (qui sera décrit plus loin en détail), il est possible de juger la stabilité d'une composition vésiculaire en préparant une solution de vésicules par le procédé d'irradiation ultrasonique, et en observant la transparence et la fluidité de la solution en fonction du temps. L'une des méthodes simples supplémentaires connues de confirmation de la présence des vésicules est la spectrographie de résonance magnétique nucléaire (RMN). Le temps de relaxation ou la largeur de la raie d'absorption en  $H^1$  ou  $C^{13}$ -RMN des vésicules diffère nettement de celle des compositions non vésiculaires. Plus particulièrement, avec les vésicules, le temps de relaxation est prolongé, la raie d'absorption

étant plus étroite et plus nette. Dans le cas de compositions autres que vésiculaires, le temps de relaxation est court avec une raie d'absorption large. Cependant, la présence de la structure à double couche qui caractérise les vésicules ne peut être confirmée directement par la RMN. Afin de confirmer à coup sûr la présence des vésicules, il faut procéder à l'observation au microscope électronique.

La présente invention va être illustrée plus en détail au moyen d'exemples, qui ne doivent pas être considérés comme limitant la présente invention.

#### Exemple 1

On a préparé les compositions vésiculaires à partir de sels de phosphate et de divers agents tensio-actifs qui sont indiqués dans le Tableau 1, pour vérifier la formation et la stabilité des vésicules.

#### [Préparation de compositions vésiculaires]

On a mélangé et on a agité 10 g d'un sel de phosphate dissous dans de l'éthanol et 1 g d'un agent tensio-actif jusqu'à obtenir une solution homogène. On a ensuite éliminé l'éthanol en utilisant un évaporateur pour obtenir une poudre de la composition vésiculaire.

#### [Formation et confirmation de la présence des vésicules]

On a mélangé 10 g de la composition vésiculaire obtenue précédemment, sous la forme d'une poudre, avec 90 g d'eau, puis on a agité pour obtenir une composition visqueuse ressemblant à un gel opaque. On a maintenu cette composition à 60°C et on lui a fait subir une irradiation ultrasonique à 100 W et 25 kHz pendant une heure environ. On a observé la solution résultante au microscope électronique, ce qui a confirmé la formation de vésicules. On notera que les solutions dans lesquelles les vésicules étaient formées étaient sensiblement transparentes et fluides.

#### [Essai de stabilité des vésicules]

On a conservé les solutions de vésicules ainsi obtenues pendant trois mois dans une chambre thermostatique à 20°C.

On a évalué leur stabilité en comparant l'état de chaque solution au bout de 3 mois avec l'état qu'elle avait immédiatement après la préparation, en ce qui concerne la transparence et la fluidité. Les normes d'évaluation de la formation et de la stabilité des vésicules sont les suivantes.

5 A : l'état après la conservation est exactement le même que l'état immédiatement après la préparation, la structure vésiculaire étant parfaitement conservée.

10 B : par rapport à la solution immédiatement après la préparation, on ne note qu'une légère augmentation de viscosité, la structure vésiculaire étant conservée de façon pratiquement parfaite.

15 C : la solution devient plus visqueuse et prend une opacité importante, la structure vésiculaire ne subsistant guère.

D : la solution, immédiatement après la préparation, est complètement transformée en une structure gélifiée et opaque, presque aucune structure vésiculaire n'étant notée.

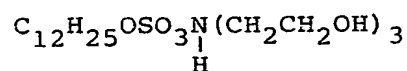
20 \* Malgré l'irradiation ultrasonique, il ne se forme pas de vésicules.

Tableau 1

5	Agent tensio- actif*	Résultats de l'observation		
		Agent tensio- actif n°1	Agent tensio- actif n°2	Agent tensio- actif n°3
	Sel de phosphate			
10	Sel de triéthanolamine du dodécyl phosphate	A	A	B
	Sel de triéthanolamine du didodécyl phosphate	A	A	B
	Sel de triéthanolamine du ditétradécyl phosphate	A	A	A
15	Sel de triéthanolamine du dihexadécyl phosphate	B	A	A
	Sel de triéthanolamine du dioctadécyl phosphate	B	A	A
	Sel de triéthanolamine du diéicosyl phosphate	B	B	B
20	Sel de triéthanolamine du dioléyl phosphate	B	A	A

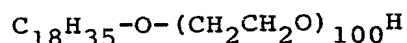
\* : agents tensio-actifs

. Agent tensio-actif n°1



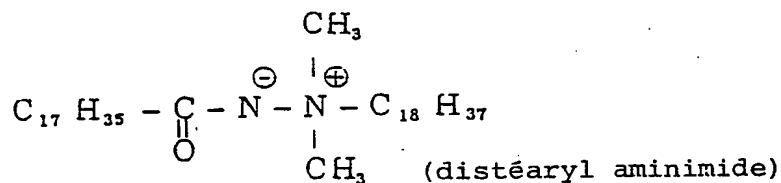
25 (sel de triéthanolamine du dodécyl sulfate)

. Agent tensio-actif n°2



(polyoxyéthylène oléyl éther, n' = 100)

30 . Agent tensio-actif n°3





## Exemple comparatif 1

On a dissous 10 g de chacun des sels de phosphate indiqués dans le Tableau 1 dans 90 g d'eau, puis on a formé des vésicules selon le mode opératoire de l'Exemple 1. On a conservé les solutions de vésicules dans une chambre thermostatique à 20°C pendant 3 mois pour vérifier leur état après la conservation. Dans le cas de chacun des sept sels de phosphate, on a constaté que les vésicules se formaient, mais après la période de conservation de 3 mois, les solutions devenaient gélifiées et opaques en perdant leur structure vésiculaire.

## Exemple 2

On a utilisé le sel de triéthanolamine du dioctadécyl phosphate et des agents tensio-actifs qui sont indiqués dans le Tableau 2 pour préparer des compositions vésiculaires selon le mode opératoire de l'Exemple 1. On a déterminé la stabilité des vésicules obtenues à partir de ces compositions. Les résultats sont donnés dans le Tableau 2.

Tableau 2

	Agent tensio-actif	Résultats de l'observation
5	Stéarate de sodium	B
	Nonylbenzènesulfonate de sodium linéaire	B
	Sel de triéthanolamine du dodécyl phosphate	A
	Sel de triéthanolamine du dodécyl sulfate	B
10	Sel de triéthanolamine du sulfate de polyoxyéthylène dodécyl éther (n=8)	A
	Sulfate de sodium polyoxyéthylène nonylphényl éther	B
	Distéarylsulfosuccinate de sodium	B
	Polyoxyéthylène stéaryl éther (n=100)	A
15	Polyoxyéthylène nonylphényl éther (n=10)	A
	Alcool stéarylique	B
	Copolymère séquencé de polyoxyéthylène et de polyoxypropylène (p=10, q=10, r=10)	B
	Stéarate de polyoxyéthylène sorbitanne (1+m+n =5)	B
20	Stéarate de sorbitanne	B
	Stéarate de polyoxyéthylène (n=7)	A
	Stéarate de polyoxyéthylène glycérine (1+m+n=8)	A
	Monoglycéride d'acide stéarique	A
	Stéaryl glycéryl éther	A
25	Stéarate de pentaérythritol	A
	Polyoxyéthylène stéarylamine (m+n=20)	A
	Diéthanolamide d'acide stéarique	A
	Oxyde de stéaryl diméthylamine	A
	Distéaryl aminimide	A
30	Stéaryl diméthylcarbobaïne (t=1)	A
	Dodécylaminocarboxylate de sodium (t=1)	B
	Stéaryl diméthylsulfobaïne (t=3)	A

## Exemple 3

- 35 On a utilisé au total 15 sels de phosphate indiqués dans le Tableau 3 et les trois agents tensio-actifs utilisés dans l'Exemple 1, en combinaison, pour préparer 45 compositions vésiculaires différentes selon le mode opératoire de l'Exemple 1

afin de vérifier la stabilité des vésicules obtenues à partir des compositions respectives.

5 Les résultats sont donnés dans la Tableau 3.

Tableau 3

10	Agent tensio-actif	Résultats de l'observation		
		Agent tensio-actif n°1	Agent tensio-actif n°2	Agent tensio-actif n°3
	Sel de phosphate			
	Diocadécyl phosphate de sodium	B	B	B
15	Diocadécyl phosphate de potassium	B	B	B
	Sel de monoéthanolamine du diocadécyl phosphate	B	A	A
	Sel de diéthanolamine du diocadécyl phosphate	B	A	A
20	Sel de triéthanolamine du diocadécyl phosphate	B	A	A
	Sel de mono-isopropanolamine du diocadécyl phosphate	B	A	A
	Sel de diisopropanolamine du diocadécyl phosphate	A	A	A
25	Sel de triisopropanolamine du diocadécyl phosphate	A	B	A
	Sel d'hydroxyde de tétraméthylammonium du diocadécyl phosphate	B	A	A
	Sel d'hydroxyde de tétraéthylammonium du diocadécyl phosphate	B	A	A
30	Sel d'hydroxyde de tétrapropylammonium du diocadécyl phosphate	A	B	A
	Sel d'hydroxyde de tétrabutylammonium du diocadécyl phosphate	A	B	A
35	Sel de lysine du diocadécyl phosphate	B	A	B
	Sel d'alginate du diocadécyl phosphate	B	A	B
	Sel de morpholine du diocadécyl phosphate	B	B	B

## Exemple 4

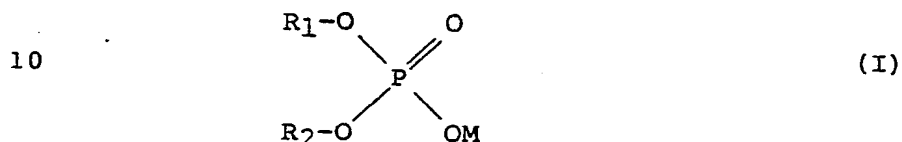
On a mélangé du sel de triéthanolamine de dioctadé-  
 5 cyl phosphate et des agents tensio-actifs utilisés dans  
 l'Exemple 1, dans diverses proportions indiquées dans le  
 Tableau 4, puis on a préparé au total 39 compositions vésicu-  
 laires selon le mode opératoire de l'Exemple 1. On a utilisé  
 ces compositions pour déterminer si elles formaient les  
 10 vésicules et si ces vésicules étaient stables. Les résultats  
 sont donnés dans le Tableau 4.

Tableau 4

Rapport de mélange (en poids)	Agent tensio- actif  Sel de triéthanol- amine du diocta- décy l phosphate	Résultats de l'observation		
		Agent tensio- actif n°1	Agent tensio- actif n°2	Agent tensio- actif n°3
15	100/0,5	D	C	C
	100/1	B	B	B
	100/1,25	B	B	B
	100/1,43	B	A	B
25	100/1,67	B	A	A
	100/2	B	A	A
	100/2,5	B	A	A
	100/5	B	A	A
30	100/10	B	A	A
	100/20	A	A	A
	100/50	A	A	A
	100/100	B	B	A
35	100/200	::	::	::

REVENDICATIONS

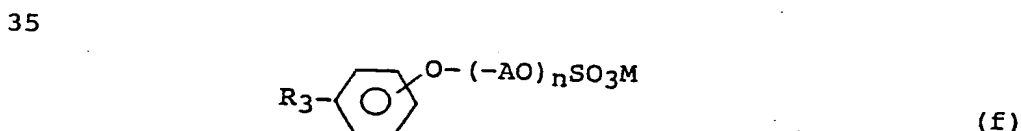
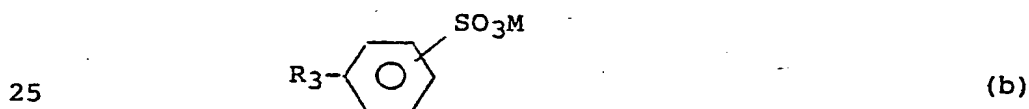
- 5 1. Composition vésiculaire comprenant les deux  
constituants suivants (A) et (B), le rapport du constituant  
(A) au constituant (B) se situant de 100:1 à 100:100,  
(A) un sel de phosphate de formule générale (I)

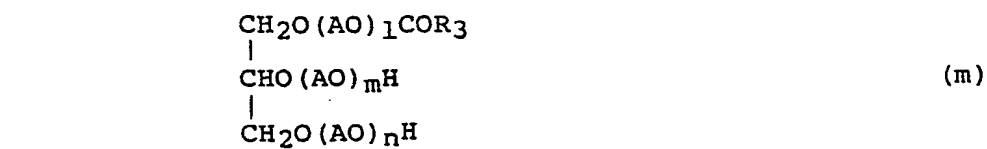
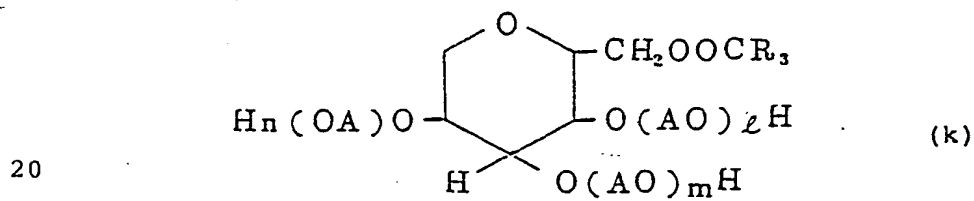
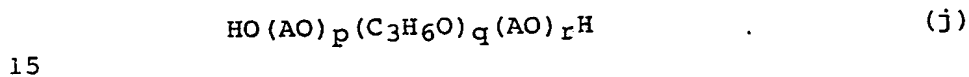


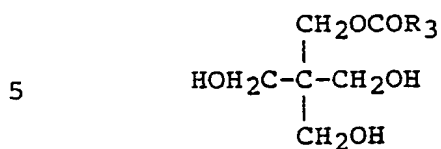
dans laquelle  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont des radicaux hydrocarbonés ayant  
de 6 à 24 atomes de carbone, et

- 15 M est un métal alcalin, un alcanol-  
ammonium, un hydroxyde de tétraalkylammonium, la lysine,  
l'alginate, l'histidine ou la morpholine, et

(B) un ou plusieurs agents tensio-actifs choisis  
dans le groupe comprenant les composés de formules (a) à (w),

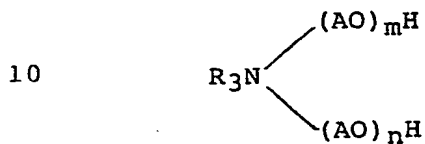






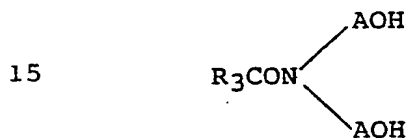
est le (p)

le carbone est



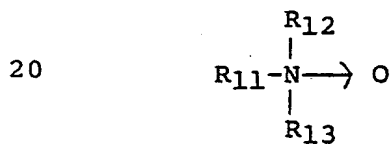
est le (q)  
le carbone, à son  
dans une même  
hydrogène.

hydrogène ou de  
carbone, au sein



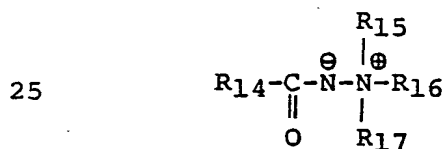
le (r)  
deux hydrogènes

avant de (s)

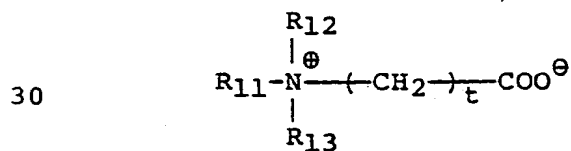


le ou hydrogène (s)

hydrogène ou  
le carbone



le (t)



le (u)

le

le

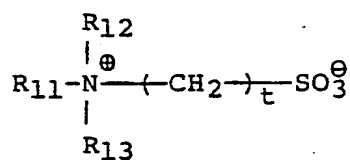
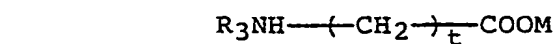
le (v)

le

le

le

le (w)



dans lesquelles,

5  $R_3$  est un radical hydrocarboné ayant de 6 à 36  
atomes de carbone,

$R_4$  et  $R_5$  sont des radicaux hydrocarbonés ayant de  
5 à 23 atomes de carbone,

10  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont des atomes d'hydrogène ou des  
radicaux acyle ayant de 6 à 24 atomes de carbone, à condition  
que, si  $R_7$  et  $R_8$  sont tous deux contenus dans une même molécule,  
au moins l'un des deux soit un atome d'hydrogène,

$R_9$  et  $R_{10}$  sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux  
hydrocarbonés ayant de 6 à 24 atomes de carbone, au moins l'un  
des deux étant un atome d'hydrogène,

15  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  et  $R_{13}$  sont des radicaux hydrocarbonés  
ayant de 1 à 24 atomes de carbone,

$R_{14}$  est un radical hydrocarboné ayant de 9 à 23  
atomes de carbone,

20  $R_{15}$  est un radical hydrocarboné ou hydroxyhydrocar-  
boné ayant de 1 à 24 atomes de carbone,

$R_{16}$  et  $R_{17}$  sont des radicaux hydrocarbonés ou  
hydroxyhydrocarbonés ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou  
bien des radicaux benzyle,

25 A est un radical alkylène ayant de 2 à 4 atomes de  
carbone,

M a la même définition que ci-dessus,

l, m et n sont égaux à 0 ou sont des nombres entiers  
de 1 à 150,

30 p, q et r sont des nombres entiers de 1 à 150, et  
t est un nombre entier de 1 à 4.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée  
en ce que l'alcanolammonium représentant le substituant M  
du constituant (B) est le monoéthanolammonium, diéthanol-  
ammonium, triéthanolammonium, mono-isopropanolammonium,  
35 diisopropanolammonium ou triisopropanolammonium, et le  
tétraalkylammonium est l'ion tétraméthylammonium, tétraéthyl-  
ammonium, tétrapropylammonium, tétrabutylammonium ou tétra-  
pentylammonium.